(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 615 458**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/335 (2006.01)
A61K 31/4706 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2006** **PCT/IB2006/051588**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **23.11.2006** **WO06123314**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2006** **E 06744985 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016** **EP 1898901**

(54) Título: **Formas de dosificación estables de antimaláricos de espiro y dispiro 1,2,4 trioxolano**

(30) Prioridad:

18.05.2005 IN DE12792005
12.05.2006 IN DE11922006

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.06.2017

(73) Titular/es:

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED (100.0%)
Sun House, Plot No. 201 B/1, Western Express Highway, Goregaon (E)
400 063 Mumbai, MAH, IN

(72) Inventor/es:

MADAN, SUMIT;
TYAGI, PUNEET;
TREHAN, ANUPAM;
ARORA, VINOD, KUMAR;
MADAN, HARISH, KUMAR y
ENOSE, ARNO, APPAVOO

(74) Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

ES 2 615 458 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formas de dosificación estables de antimaláricos de espiro y dispiro 1,2,4-trioxolano

Sector de la invención

El sector de la invención se refiere a formas de dosificación estables que comprenden antimaláricos de espiro o dispiro 1,2,4-trioxolano, o sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y análogos, y procesos para su preparación.

Antecedentes de la invención

La malaria, la enfermedad parasitaria más común en los seres humanos, sigue siendo una carga sanitaria y económica importante en la mayoría de los países tropicales. Grandes áreas de América del Sur y Central, La Española (Haití y República Dominicana), África, Oriente Medio, el subcontinente Indio, Sudeste Asiático y Oceanía se consideran áreas de riesgo de malaria. Supone a una pesada carga de enfermedad y muerte especialmente entre niños y mujeres embarazadas. Según la Organización Mundial de la Salud, se estima que la enfermedad infecta a aproximadamente 400 millones de personas cada año, y alrededor de dos a tres millones de personas mueren de malaria cada año. Hay cuatro tipos de parásitos de malaria que infectan a los humanos: *Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale* y *Plasmodium malariae*.

La malaria se contagia de una persona a otra por la picadura del mosquito, *Anopheles gambiae*, que sirve como vector. Cuando un mosquito succiona la sangre de un humano, se transfunden esporozoitos al cuerpo humano junto con la saliva del mosquito. Los esporozoitos entran en los hepatocitos, se reproducen asexualmente y finalmente entran en el flujo sanguíneo. Los parásitos continúan multiplicándose dentro de los glóbulos rojos, hasta que estallan y liberan gran número de merozoitos. Este proceso continúa, destruyendo un número significativo de glóbulos rojos y provocando el característico paroxismo ("escalofríos y fiebre") asociado a la enfermedad. En los glóbulos rojos, algunos de los merozoitos se convierten en gametocitos masculinos o femeninos. Estos gametocitos son ingeridos por el mosquito cuando se alimenta de sangre. Los gametocitos se funden en el intestino del vector; se producen esporozoitos y se migran a las glándulas salivales del vector.

Los síntomas clínicos de la malaria están generalmente asociados con el estallido de los glóbulos rojos que causan una fiebre intensa asociada con escalofríos que pueden hacer que el individuo infectado se agote y quede postrado en cama. Los síntomas más severos asociados con infecciones repetidas y/o infección por *Plasmodium falciparum* incluyen anemia, dolores de cabeza severos, convulsiones, delirio y, en algunos casos, muerte.

La quinina, un compuesto antimalárico que se extrae de la corteza del árbol de la quina, es uno de los fármacos más antiguos y eficaces que existen. La cloroquina y la mefloquina son los análogos sintéticos de la quinina desarrollados en los años 40, que debido a su eficacia, facilidad de producción y falta general de efectos secundarios, se convirtieron en los medicamentos de elección. La desventaja de la quinina y sus derivados es que son de corta duración y tienen sabor amargo. Además, no pueden prevenir las recurrencias de la enfermedad y están también asociados con efectos secundarios comúnmente conocidos como "síndrome de Chinchonismo" caracterizado por náuseas, vómitos, mareos, vértigos y sordera. Sin embargo, en los últimos años, con la emergencia de cepas resistentes a los fármacos de parásitos y cepas resistentes a los insecticidas de vector, el tratamiento y/o el control de la malaria se está haciendo difícil con estos fármacos convencionales.

El tratamiento malárico además progresó con el descubrimiento de la artemisinina (qinghaosu), una lactona de sesquiterpeno de endoperóxido de origen natural aislada de la planta *Artemisia annua* (Meshnick, S. R. y otros, Microbiol. Rev. 1996, 60, 301-315; Vroman J. A. y otros, Curr. Pharm. Design, 1999, 5, 101-138; Dhingra V. K. y otros, 2000, 66, 279-300), y varios de sus precursores, metabolitos y semi derivados sintéticos que han demostrado poseer propiedades antimaláricas. La acción antimalárica de la artemisinina se debe a su reacción con el hierro de las moléculas de hemo libre del parásito de la malaria, con la generación de radicales libres que lleva a la destrucción celular. Esto inició un esfuerzo sustancial para dilucidar su mecanismo molecular de acción (Jefford, C., Adv. Drug Res. 1997, 29, 271-325; Cumming, J. N. y otros, Adv. Pharmacol. 1997, 37, 254-297) y para identificar peróxidos antimaláricos nuevos (Dong, Y. y Vennerstrom, J. L., Expert Opin. Ther. Patents 2001, 11, 1753-1760).

Aunque los derivados de la artemisinina semi sintéticos útiles clínicamente son rápidos actuando y son fármacos antimaláricos potentes, tienen varias desventajas incluyendo el recrudecimiento, la neurotoxicidad, (Wesche, D. L. y otros, Antimicrob. Agents. Chemother. 1994, 38, 1813-1819) y la inestabilidad metabólica (White, N. J., Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 1994, 88, 41-43). Un buen número de estos compuestos son bastante activos in vitro, pero la mayoría tienen baja actividad oral (White, N. J., Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 1994, 88, 41-43 y van Agtmael y otros, Trends Pharmacol. Sci., 1999, 20, 199-205).

Así existe una necesidad en la técnica de identificar nuevos agentes antimaláricos de peróxido, especialmente los que son sintetizados fácilmente, están desprovistos de neurotoxicidad y que poseen solubilidad, estabilidad y propiedades farmacocinéticas mejoradas. A continuación, muchos antimaláricos 1,2,4-trioxanos sintéticos (Jefford, C., Adv. Drug Res. 1997, 29, 271-325; Cumming, J. N. y otros, Adv. Pharmacol. 1997, 37, 254-297),

1,2,4,5-tetraoxanos (Vennerstrom, J. L. y otros, J. Med. Chem., 2000, 43, 2753-2758) y otros endoperóxidos han sido preparados. Varias patentes/solicitudes divulgan medios y métodos para el tratamiento de la malaria usando espiro o dispiro 1,2,4-trioxolanos por ejemplo, en la solicitud de Patente U.S.A. nº 2004/0186168; Patentes U.S.A. n°s 6.486.199 y 6.825.230. La presente invención se refiere a formas de dosificación sólidas de varios compuestos antimaláricos de espiro o dispiro 1,2,4-trioxolanos descritos en estas patentes/solicitudes y que se incorporan aquí por referencia.

Compuestos activos que representan varios derivados de espiro y dispiro 1,2,4-trioxolano poseen excelente potencia, eficacia contra los parásitos de *Plasmodium* y un grado inferior de neurotoxicidad, además de su simplicidad estructural y facilidad de síntesis. Además, estos compuestos tienen vidas medias que se cree que permiten regímenes de tratamiento a corto plazo comparando favorablemente con otros fármacos de tipo artemisinina. En general, la dosis terapéutica de derivado de trioxolano puede variar entre aproximadamente 0,1-1000 mg/kg/día, en particular entre aproximadamente 1-100 mg/kg/día. La dosis anteriormente mencionada se puede administrar como una dosis individual o se puede dividir en dosis múltiples. Para prevenir la malaria, un programa de dosificación típica podría ser, por ejemplo, 2,0-1000 mg/kg semanalmente empezando 1-2 semanas antes de la exposición continua a la malaria hasta 1-2 semanas post-exposición.

Sin embargo, a pesar de las muchas ventajas de los trioxolanos, hay ciertas limitaciones para que los formuladores desarrollen formulaciones con trioxolanos, la primera es su susceptibilidad a la degradación en presencia de humedad que produce vidas medias reducidas. Otra es su sabor amargo, que puede dar como resultado un mal cumplimiento del régimen o selección de otro agente terapéutico, posiblemente menos eficaz.

Hemos descubierto que una forma de dosificación sólida oral antimalárica estable que comprende espiro o dispiro 1,2,4-trioxolanos se puede preparar controlando el contenido de agua por debajo de un determinado límite crítico. Además, el sabor amargo se puede enmascarar aplicando una capa de recubrimiento pelicular a la forma de dosificación sólida.

Resumen de la invención

En un aspecto general, se proporciona una forma de dosificación sólida oral estable según la reivindicación 1.

Formas de realización de la forma de dosificación sólida oral pueden incluir además de piperaquina uno o más de otros fármacos antimaláricos incluyendo quinina, mefloquina, lumefantrina, sulfadoxina-pirimetamina, dihidroartimisinina, cloroquina, amodiaquina, proguanil, atovaquona, cloroproguanil, dapsona, fosmidomicina, tetraciclina, DB 289 (maleato de pafuramidina), clindamicina, sus sales y derivados de las mismas. En particular, lumefantrina y DB 289 se pueden utilizar.

En otro aspecto se proporciona una forma de dosificación sólida oral estable de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la estructura de la fórmula II según la reivindicación 1, que se formula utilizando un proceso seco o no acuoso.

La forma de dosificación sólida puede tener forma de pastilla y la pastilla puede estar recubierta.

En otro aspecto general se proporciona un proceso para la preparación de una forma de dosificación sólida oral estable. El proceso incluye la mezcla de un compuesto que tiene la estructura de la fórmula II y uno o más excipientes intragranulares; la granulación de la mezcla para formar gránulos; la mezcla de los gránulos con uno o varios excipientes extragranulares; y la compresión de la mezcla en la pastilla o relleno de la cápsula.

Formas de realización del proceso pueden incluir una o más de las siguientes características. Por ejemplo, la granulación puede ser granulación en húmedo y la granulación en húmedo puede incluir un líquido de granulación no acuoso seleccionado de etanol, alcohol isopropílico, acetona, diclorometano y una solución ligante. La granulación puede ser granulación en seco y la granulación en seco puede ser compactación o prensado. En particular, la granulación en seco puede ser compactación por ejemplo, compactación con rodillo en seco.

La pastilla puede estar recubierta de una o varias capas de recubrimiento pelicular.

En otro aspecto general se proporciona un proceso para la preparación de una forma de dosificación sólida oral estable. El proceso incluye la mezcla de un compuesto que tiene la estructura de la fórmula II y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables; compresión directamente de la mezcla en la pastilla o relleno de la cápsula; y opcionalmente aplicación de una o varias capas de recubrimiento pelicular a la pastilla.

En otro aspecto general se proporciona un proceso para la preparación de una forma de dosificación sólida oral estable. El proceso incluye la granulación de una mezcla de uno o varios excipientes; secado de los gránulos de excipiente; mezcla de los gránulos de excipiente con un compuesto que tiene la estructura de la fórmula II o con gránulos que comprenden un compuesto que tiene la estructura de la fórmula II; compresión de la mezcla en la pastilla o relleno de la cápsula; y opcionalmente aplicación de una o varias capas de recubrimiento pelicular a la pastilla.

Formas de realización del proceso pueden incluir una o más de las siguientes características. Por ejemplo, la granulación puede ser granulación en húmedo y la granulación en húmedo puede incluir un líquido de granulación seleccionado de agua, etanol, alcohol isopropílico, acetona, diclorometano y una solución ligante. La granulación puede ser granulación en seco y la granulación en seco puede ser compactación o prensado. En particular, la granulación en seco puede ser compactación por ejemplo, compactación con rodillo en seco.

La forma de dosificación oral estable según la invención se puede usar en un método de profilaxis o tratamiento de la malaria.

Formas de realización de la forma de dosificación sólida oral pueden incluir una o más de las características de las reivindicaciones 2-13.

En otro aspecto se proporciona una forma de dosificación oral estable para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la malaria, según la reivindicación 14.

Formas de realización de la forma de dosificación oral pueden incluir una o más de las siguientes características. Por ejemplo, el contenido de agua de la forma de dosificación puede no ser más del 6,5% p/p.

En otro aspecto general se proporciona una forma de dosificación sólida oral estable. La forma de dosificación incluye cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[[[(2'-amino-2'-metilpropil)amino]carbonil]metil]-1',2',4'-trioxaspiro[4,5]decano hidrógeno maleato; piperaquina; y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

Descripción detallada de la invención

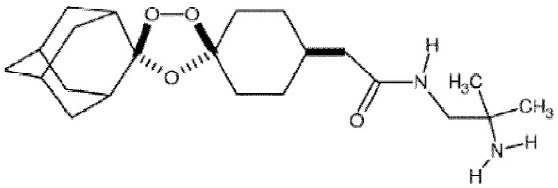
Hemos descubierto que se pueden preparar formas de dosificación orales sólidas estables de antimaláricos de espiro o dispiro 1,2,4-trioxolano que no se degradan significativamente y proporcionan vida útil aceptable.

El término "estable" como se utiliza en este caso se refiere a estabilidad química del compuesto activo en formas de dosificación sólidas contra la descomposición que se produce durante la vida útil debido a la hidrólisis, donde no más del 5% p/p de sustancias relacionadas totales se forman durante el almacenamiento a 40 ± 2°C y 75 ± 5% de humedad relativa durante un periodo de 6 meses.

El término "forma de dosificación sólida" como se utiliza en este caso incluye pastillas o pastillas recubiertas, cápsulas, gránulos, píldoras, granulados, polvos y similares. Una forma de dosificación sólida especialmente adecuada es pastillas.

La presente invención proporciona formas de dosificación sólida orales estables de compuesto activo, usando excipientes que tienen bajo contenido en agua y fabricados utilizando procesos de formulación seca o no acuosa.

El término "compuesto activo" como se utiliza en este caso incluye compuestos de espiro o dispiro 1,2,4-trioxolano que tienen la estructura de la fórmula II.



Fórmula II

En particular el compuesto activo es una sal de maleato de un compuesto que tiene la estructura de la fórmula II.

El compuesto activo incluye uno o más de los varios derivados de espiro y dispiro trioxolano descritos en la solicitud U.S.A. nº 2004/0186168; Patentes U.S.A n°s 6.486.199 y 6.825.230. Estos trioxolanos están de manera estérica impedidos relativamente en al menos un lado del heterociclo de trioxolano que proporciona mejor actividad *in vivo*, especialmente con respecto a la administración oral. Particularmente, derivados de espiro y dispiro 1,2,4-trioxolanos poseen excelente potencia y eficacia contra los parásitos de *Plasmodium*, y un grado inferior de neurotoxicidad.

El compuesto activo incluye forma libre de los compuestos mencionados en este caso al igual que sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, polimorfos, metabolitos, profármacos y análogos. En particular, el compuesto activo es cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[[[[(2'-amino-2'-metilpropil)amino]carbonil]metil]-1',2',4'-trioxaspiro[4,5]decanohidrógeno maleato.

Se ha observado mediante la experimentación exhaustiva que cuando el compuesto activo se formula en formas de dosificación, incluyendo formas de dosificación líquidas y sólidas, se degrada por hidrólisis. La degradación se puede deber al agua asociada a los excipientes o adicionada durante el transcurso del tratamiento. Así, formas de dosificaciones orales líquidas tales como jarabes acuosos, suspensiones o soluciones que tienen la vida útil deseada podrían no ser preparadas con éxito. Además, la preparación de formas de dosificación orales sólidas de compuesto activo, usando técnicas que implican el uso de agua tal como la granulación en húmedo, el secado por atomización o procesos de extrusión-esferonización dieron como resultado formas de dosificación con resultados de estabilidad oscilante. Sin embargo, se obtuvieron resultados de estabilidad aceptables cuando las formas de dosificación sólidas fueron formuladas utilizando excipientes apropiados con bajo contenido en agua y un proceso donde el agua estaba ausente tal como la granulación en seco, la compresión directa o la granulación no acuosa. En el caso en el que los excipientes fueron granulados usando agua, los gránulos de excipientes fueron secados apropiadamente antes de mezclarlos con el compuesto activo como tal o con el compuesto activo que contiene gránulos, y procesado en formas de dosificación sólida de estabilidad aceptable.

El papel de los excipientes y el contenido de agua fue evaluado llevando a cabo estudios de compatibilidad de compuesto activo con varios excipientes, en diferentes proporciones y evaluando el nivel de degradación por degradación forzada a 60°C durante un periodo de 2 semanas y a 50°C durante 4 semanas. El contenido de agua fue analizado utilizando el método de Karl Fischer y las sustancias relacionadas totales (% p/p) fueron determinadas por el método de HPLC. Los resultados del estudio se representan en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1: estudios de compatibilidad de compuesto activo con varios excipientes

Excipiente	Fármaco: Excipiente	Agua (%p/p)	Sustancia relacionada total (% p/p)		
			Inicial	Después de 4 semanas/ 50°C	Después de 2 semanas/ 60°C
Croscarmelosa sódica	1:0,5	0,59	0,09	0,34	0,35
Povidona de cruce	1:0,5	3,49	0,13	0,40	0,68
Glicolato de almidón sódico	1:0,5	1,43	0,13	0,43	0,89
Hidroxipropil metilcelulosa 5 c. s.	1:0,5	1,22	0,17	0,70	1,05
Polivinil pirrolidone K 30	1:0,5	3,02	0,00	0,33	0,79
Sodio laurol sodio	1:0,5	0,79	0,15	0,92	1,59
Opadry®	1:0,5	0,46	0,17	1,85	0,96
Dióxido de titanio	1:0,5	0,18	0,16	0,57	0,93
Talco	1:0,1	0,12	0,15	0,63	0,90
Mg,Estearato	1:0,1	0,46	0,13	0,65	0,86
Aerosol	1:0,1	0,27	0,14	0,66	0,86
Polietilenglicol 400	1:0,1	0,88	0,14	0,66	0,68
Celulosa microcristalina	1:2	3,69	0,19	0,70	0,74
Almidón	1:2	4,73	0,08	0,60	0,74
Fosfato dicálcico	1:2	2,01	0,07	0,77	1,32
Pearlitol	1:2	0,02	0,14	0,72	0,77
Celulosa microcristalina	1:10	4,94	0,39	0,78	1,02
Almidón	1:10	-	0,07	0,60	4,13
Fosfato dicálcico	1:10	2,14	0,17	0,61	6,07
Pearlitol	1:10	0,52	0,14	0,46	0,70

El estudio indica claramente la importancia del uso de excipientes que tienen bajo contenido en agua o humedad en la estabilización de formas de dosificación sólida de compuesto activo. En la presente invención, hemos descubierto que el uso de excipientes que tienen contenido en agua inferior al 6,5% p/p aumenta sorprendentemente la estabilidad del compuesto activo, y así proporciona vidas útiles razonablemente largas. Se descubrió que el almidón es incompatible con el compuesto activo cuando se usa en cantidades más altas. Además, se descubrió que la lactosa también es incompatible debido a la degradación por otros mecanismos tales como la *reacción de Maillard*, y el fosfato dicálcico no se prefirió debido al aumento en sustancias relacionadas a 60°C. La celulosa microcristalina, sin embargo, dio resultados más satisfactorios.

Las formas de dosificación sólidas orales estables de la presente invención pueden comprender además uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables, que incluyen todos los excipientes fisiológicamente inertes usados en la técnica para la preparación de formas de dosificación sólidas. Ejemplos incluyen ligantes, diluyentes,

deslizantes/desintegrantes de lubricantes, tensioactivos, agentes colorantes y similares. Los excipientes se pueden utilizar bien intragranularmente o extragranularmente, o ambos. La proporción en peso de compuesto activo y excipientes en las formas de dosificación puede variar de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 1:30.

Ejemplos de "ligantes" incluyen metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, etilcelulosa, alcohol polivinílico, pululano, agar, tragacanto, alginato de sodio y similares.

Ejemplos de "diluyentes" incluyen celulosa en polvo, celulosa microcristalina, dextratos, dextrinas, excipientes de dextrosa, fructosa, caolín, lactitol, manitol, sorbitol, sacarosa, azúcar comprimible, confiteros de azúcar y similares.

Ejemplos de "desintegrantes" incluyen arcillas, celulosas, alginatos, gomas, polímeros reticulados (tales como polivinilpirrolidona reticulada y carboximetilcelulosa sódica reticulada), glicolato de almidón sódico, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, polisacáridos de soja y similares.

Ejemplos de "lubricante" o "agentes deslizantes" incluyen talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, dióxido de silicio coloidal, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, silicato de calcio, celulosa microcristalina, aceite mineral, ceras, gliceril behenato, polietilenglicol, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, laurilsulfato sódico, estearil fumarato sódico y aceites vegetales hidrogenados, ésteres de sacarosa de ácido graso, cera microcristalina, cera de abejas amarilla, cera de abejas blanca y similares.

Ejemplos de "tensioactivos" incluyen tanto tensioactivos no iónicos como iónicos (catiónicos, aniónicos y zwitteriónicos) adecuados para su uso en composiciones edulcorantes. Estos incluyen ácidos grasos polietoxilados y sus derivados, por ejemplo polietilenglicol 400 diestearato, polietilenglicol - 20 dioleato, polietilenglicol 4 -150 mono dilaurato, polietilen glicol -20 gliceril estearato; alcohol - productos de transesterificación de aceite, por ejemplo polietilenglicol - 6 aceite de maíz; ácidos grasos poliglicerizados, por ejemplo poligliceril - 6 pentaoleato; ésteres de ácido graso de propilenglicol, por ejemplo propilenglicol monocaprilato; mono y diglicéridos por ejemplo gliceril ricinoleato; esterol y derivados de esterol; ésteres de ácido graso de sorbitan y sus derivados, por ejemplo polietilenglicol - 20 sorbitán monooleato, sorbitán monolaurato; éter de alquil polietilenglicol o fenoles, por ejemplo polietilenglicol - 20 cetil éter, polietilenglicol - 10 - 100 nonil fenol; ésteres de azúcar, por ejemplo monopalmitato de sacarosa; polioxietileno - copolímeros en bloque de polioxipropileno conocidos como "poloxámero"; tensioactivos iónicos, por ejemplo caproato sódico, glicocolato sódico, lecitina de soja, estearil fumarato sódico, alginato de propilenglicol, octil sulfosuccinato disodio y palmitoil carnitina.

El "agente de coloración" incluye cualquier color aprobado por la FDA para uso oral.

Las formas de dosificación sólida pueden estar además recubiertas con una o varias capas funcionales y/o no funcionales que comprenden polímeros filmógenos y otros aditivos de recubrimiento.

Ejemplos de "polímeros filmógenos" incluyen derivados químicos de la celulosa tales como etilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, acetato de celulosa, hidroxipropil metilcelulosaftalato, acetato ftalato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa; ceras tal como polietilenglicol; polímeros de ácido metacrílico tal como Eudragit® RL y RS; y similares. Alternativamente, composiciones de recubrimiento disponibles comercialmente que comprenden polímeros filmógenos comercializados bajo varios nombres comerciales, tal como Opadry® también se pueden usar para revestimiento.

Los "aditivos de recubrimiento" incluyen plastificantes, deslizantes o reguladores de flujo, opacificadores y lubricantes.

Los excipientes farmacéuticos aceptables y/o polímeros filmógenos y aditivos de recubrimiento se puede seleccionar para proporcionarperfil de liberación inmediato o perfil de liberación modificado.

Formas de dosificación sólida de compuesto activo se pueden preparar densificando el compuesto activo y uno o más excipientes, y tratándolo en formas de dosificación sólida. La densificación se puede realizar utilizando cualquier método convencional conocido en la técnica. En particular, se puede utilizar granulación oextrusión-esferonización.

En una de las formas de realización, se puede preparar la pastilla oral estable de compuesto activo mediante un proceso que incluye las etapas de mezclar el compuesto activo y porción intragranular de un diluyente, lubricante y desintegante; pasar la mezcla a través de un rodillo compactador para formar una masa compacta; reducir el compacto en gránulos de tamaño adecuado; mezclar los gránulos con una porción extragranular de un lubricante, desintegante y diluyente en una mezcladora de doble cono; y finalmente comprimir en pastillas usando las herramientas adecuadas.

En otra forma de realización, la pastilla oral estable de compuesto activo se puede preparar mediante un proceso que incluye las etapas del mezclar el compuesto activo, porción intragranular de un diluyente, lubricante y desintegante; comprimir la mezcla en una prensa de fabricación de comprimidos pesada para formar trozos; reducir los trozos a gránulos de tamaño adecuado; mezclar los gránulos con porción extragranular de un lubricante, desintegante y diluyente en una mezcladora de doble cono; y finalmente comprimir en pastillas usando herramientas adecuadas.

En otra forma de realización, la cápsula oral estable de compuesto activo se puede preparar mediante un proceso que incluye las etapas de mezclar el compuesto activo, porción intragranular de un diluyente, lubricante y desintegante; pasar la mezcla a través de un rodillo compactador para formar una masa compacta; reducir el compacto en gránulos de un tamaño adecuado; mezclar los gránulos con porción extragranular de un lubricante en una mezcladora de doble cono; y finalmente introducir en cápsulas de un tamaño adecuado.

En otra forma de realización, la cápsula oral estable de compuesto activo se puede preparar mediante un proceso que incluye las etapas de mezclar el compuesto activo, porción intragranular de un diluyente, lubricante y desintegante; comprimir la mezcla en una prensa de fabricación de comprimidos pesada para formar trozos; reducir los trozos a gránulos de un tamaño adecuado; mezclar los gránulos con porción extragranular de lubricante en una mezcladora de doble cono; y finalmente introducirlos en cápsulas de un tamaño adecuado.

En otra forma de realización, la pastilla oral estable de compuesto activo se puede preparar mediante un proceso que incluye las etapas de mezclar el compuesto activo, un diluyente, un lubricante y un desintegante; y directamente comprimir en pastillas usando las herramientas adecuadas.

En otra forma de realización, la pastilla oral estable de compuesto activo se puede preparar mediante un proceso que incluye las etapas de mezclar el compuesto activo, un diluyente y un lubricante; e introducirlo en cápsulas de un tamaño adecuado.

En otra forma de realización, la pastilla oral estable de compuesto activo se puede preparar mediante un proceso que incluye las etapas de mezclar el compuesto activo, porción intragranular de un diluyente y desintegante; granular en húmedo la mezcla con un fluido de granulación no acuoso o una solución/dispersión de excipientes aceptables farmacéuticamente en el fluido de granulación no acuoso; secar y reducir los gránulos a un tamaño adecuado, mezclar los gránulos con porción extragranular de un lubricante, desintegrar y diluir en una mezcladora de cono doble; y finalmente comprimir en pastillas utilizando las herramientas adecuadas.

En otra forma de realización, la pastilla oral estable de compuesto activo se puede preparar mediante un proceso que incluye las etapas de mezclar el compuesto activo, porción intragranular de diluyente y desintegante; granular en húmedo la mezcla con un fluido de granulación no acuoso o una solución/dispersión de excipientes aceptables farmacéuticamente en el fluido de granulación no acuoso; secar y reducir los gránulos a un tamaño adecuado, mezclar los gránulos con porción extragranular de lubricante, en una mezcladora de cono doble; y finalmente introducir en cápsulas de un tamaño adecuado.

Ejemplos de "fluido de granulación no acuoso" incluyen solventes orgánicos tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, diclorometano, acetona y similares.

En otra forma de realización, las pastillas preparados por cualquiera de los procesos descritos anteriormente se pueden recubrir además con polímeros filmógenos y uno o varios aditivos de recubrimiento, utilizando técnicas bien conocidas en la técnica tales como recubrimiento por pulverización en un recipiente de recubrimiento convencional o un procesador de lecho fluidificado; o revestimiento por inmersión. Alternativamente, el recubrimiento también se puede realizar utilizando una técnica termofundible.

Las capas de recubrimiento sobre la pastilla se pueden aplicar como una solución/dispersión de los componentes de recubrimiento en un solvente adecuado. Ejemplos de solventes usados para la preparación de una solución/dispersión de los ingredientes de recubrimiento incluyen alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol n-butílico, acetona, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno, agua y similares, y sus mezclas derivadas.

En otra forma más de realización, se puede añadir uno o más de otros fármacos antimalárico seleccionados de piperaquina, lumefantrina, y DB 289 (maleato de pafuramidina) en la mezcla que comprende el compuesto activo, en cualquiera de las formas de realización anteriores.

La invención descrita aquí se ilustra posteriormente mediante los ejemplos siguientes, que no deberían ser interpretados como limitación del ámbito de la invención.

Ejemplo 1:

Ingredientes	**% p/p**
Intragranular	
Sal de maleato de un compuesto de la fórmula II (compuesto activo)	43,2
Celulosa microcristalina	46,67
Estearato de magnesio	0,75

Ingredientes	% p/p
Extragranular	
Celulosa microcristalina	5,63
Croscarmelosa sódica	3,0
Estearato de magnesio	0,75
Recubrimiento	
Opadry® OY SS 58910 blanco	2,5
Agua	c. s.
Peso total	**615**
Contenido de agua	**<6,55% p/p**

Procedimiento:

1. Compuesto activo y porción intragranular de celulosa microcristalina fueron tamizados a través de la criba BSS# 44 y mezclados juntos en una mezcladora de cono doble para formar una mezcla constante.

2. A la mezcla de la etapa 1, porción intragranular de estearato de magnesio tamizado fue añadida y mezclada durante aproximadamente 5 minutos.

3. La mezcla de la etapa 2 fue compactada en un compactador de rodillo y fue tamizada a través de la criba BSS # 22 para formar gránulos.

4. La porción extragranular de celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio fue tamizada a través de la criba BSS # 44 y mezclada con los gránulos de la etapa 3.

5. La mezcla de la etapa 4 fue comprimida utilizando perforadora de tamaño adecuado para obtener pastillas comprimidas.

6. Las pastillas, según se obtuvieron de la etapa 5 fueron recubiertas con Opadry® utilizando técnicas de recubrimiento convencionales.

Las pastillas preparados según el ejemplo 1 fueron sometidos a estudios de estabilidad a 25°C/HR 60%, 30°C/HR 65% y 40°C/HR 75% durante un periodo de 6 meses. Los resultados se resumen en la tabla 2. Los resultados de liberación de fármaco *in vitro* analizados en periodos de tiempo predeterminados se dan en la tabla 3.

Tabla 2: sustancias relacionadas totales (% en peso)

Condición de almacenamiento	Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
25°C y 60% de humedad relativa	0,11	-	-	0,27	0,28
30°C y 65% de humedad relativa	0,11	0,37	0,27	0,29	0,34
40°C y 75% de humedad relativa	0,11	0,55	0,67	1,40	1,82
* % de sustancia relacionada total debería no ser más del 5%					

Tabla 3: Porcentaje (%) de liberación de fármaco *in vitro* en aparato USP II (medio: 2% Tween 80 en agua, 900ml, 75 r. p. m., en 45 min)

Condición de almacenamiento	Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	3 meses
25°C y 60% de humedad relativa	93	-	-	101	95
30°C y 65% de humedad relativa	93	98	93	94	96
Temperatura 40°C y 75% de humedad relativa	93	98	96	92	94
*La liberación del fármaco in vitro (% en peso) debería no ser menor del 70 % (C) de la cantidad marcada disuelta en 45 minutos.					

Como es evidente de los estudios anteriores, las pastillas preparadas por el proceso de la presente invención donde el agua está ausente muestran estabilidad de vida útil aceptable.

Ejemplo 2:

	Ingredientes	% p/p
1	Sal de maleato de un compuesto de la fórmula II (compuesto activo)	44,33
2	Celulosa microcristalina	51,17
3	Estearato de magnesio	1,5
4	Croscarmelosa sódica	3,0
	Peso total	**600 mg**
	Contenido de agua	**<6,5%**

Procedimiento:

1. Compuesto activo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio fueron tamizados a través de la criba BSS# 44.

2. Compuesto activo tamizado, celulosa microcristalina, y croscarmelosa sódica fueron mezclados en una mezcladora de cono doble durante aproximadamente 15 minutos para formar una mezcla constante.

3. A la mezcla de la etapa 2, se le añadió estearato de magnesio tamizado y se mezcló durante aproximadamente 5 minutos.

4. La mezcla obtenida en la etapa 3 fue comprimida directamente usando perforadora en forma de cápsula de tamaño adecuado para obtener pastillas comprimidas.

Ejemplos 3 y 4:

Ingredientes	Ejemplo 3 % p/p	Ejemplo 4 % p/p
Intragranular		
Sal de maleato de un compuesto de la fórmula II (compuesto activo)	7,68	13,8
Piperquina fosfato	61,80	55,5
Celulosa microcristalina	20,39	21,05
Estearato de magnesio	0,44	0,39
Crospovidona	2,21	1,99
Extragranular		
Celulosa microcristalina	4,42	3,99
Crospovidona	2,21	1,99
Estearato de magnesio	1,05	1,09
Recubrimiento		
Opadry® O2B53782 naranja	2,5	2,5
Agua	c. s.	c. s.
Peso total (mg)	***1332,5***	***738***
Contenido de agua	**<6,55% p/p**	**<6,55% p/p**

Procedimiento:

1. Compuesto activo, fosfato de piperaquina y porción intragranular de celulosa microcristalina y crospovidona fueron tamizados a través de la criba BSS # 44 y mezclados en una mezcladora de cono doble para formar una mezcla constante.

2. A la mezcla de la etapa 1, se añadió porción intragranular de estearato de magnesio tamizado y se mezcló durante aproximadamente 5 minutos.

3. La mezcla de la etapa 2 fue compactada en un compactador de rodillo y fue tamizada a través de la criba BSS # 18 para formar gránulos.

4. Porción extragranular de celulosa microcristalina y crospovidona fueron tamizadas a través de la criba BSS # 44 y mezcladas con los gránulos de la etapa 3.

5. Porción extragranular de estearato de magnesio se tamizó a través de la criba BSS # 44 y se mezcló con la mezcla de la etapa 4, en una mezcladora de cono doble durante aproximadamente 5 minutos.

6. La mezcla de la etapa 5 fue comprimida utilizando perforadoras de tamaño adecuado para obtener pastillas comprimidas.

7. Las pastillas según se obtuvieron de la etapa 6 fueron recubiertos con Opadry® utilizando técnicas de recubrimiento convencionales y parte de peso hasta 2,5 % en peso.

Las pastillas preparadas según el ejemplo 3 y 4 fueron sometidas a estudios de estabilidad a 40°C/HR 75% durante un periodo de 3 meses, como se representa en la tabla 4.

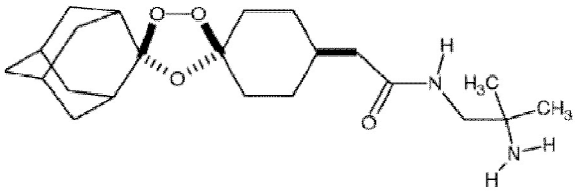
Tabla 4: % sustancias relacionadas totales (% en peso)

Ingrediente		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses
Sal de maleato de un compuesto de la fórmula II	Ejemplo 3	0,19	0,27	0,44	0,54
	Ejemplo 4	0,25	0,32	0,45	0,54
Piperaquina fosfato	Ejemplo 3	1,16	1,1	1,11	1,16
	Ejemplo 4	1,15	1,03	1,13	1,16
* % de sustancia relacionada total debería no ser más del 5%					

REIVINDICACIONES

1. Forma de dosificación sólida oral estable que comprende:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de maleato de un compuesto que tiene la estructura de la fórmula II,



Fórmula II

sus enantiómeros, diastereómeros, polimorfos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables;
(b) piperaquina; y
(c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

2. Forma de dosificación sólida estable según la reivindicación 1 donde no más de 5% p/p de sustancias relacionadas totales se forman durante el almacenamiento a 40 ± 2°C y 75 ± 5% de humedad relativa durante un periodo de 3 meses.

3. Forma de dosificación sólida estable según la reivindicación 1, donde los excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden uno o varios de ligantes, diluyentes, deslizantes/lubricantes, desintegrantes, tensioactivos y agentes colorantes.

4. Forma de dosificación sólida estable según la reivindicación 3, donde el diluyente es celulosa microcristalina.

5. Forma de dosificación sólida estable según la reivindicación 1, donde contenido de agua de los excipientes no es más del 6,5% p/p.

6. Forma de dosificación sólida estable según la reivindicación 1, donde la forma de dosificación comprende una pastilla, cápsula, píldora, gránulo y polvo.

7. Forma de dosificación sólida estable según la reivindicación 6, donde la pastilla está recubierta con una o más capas de recubrimiento funcional y/o no funcional que comprenden polímeros filmógenos y aditivos de revestimiento.

8. Forma de dosificación sólida estable según la reivindicación 7, donde los aditivos de recubrimiento comprenden uno o más de plastificantes, deslizantes o reguladores de flujo, opacificadores y lubricantes.

9. Forma de dosificación sólida estable según la reivindicación 1, donde la forma de dosificación se prepara mediante un proceso que incluye las etapas de:

(a) mezclar una sal de maleato de compuesto que tiene la estructura de la fórmula II y, uno o más excipientes intragranulares;
(b) granular la mezcla por compactación de rodillo;
(c) mezclar los gránulos con uno o más excipientes extragranulares; y
(d) comprimir la mezcla en pastillas o introducir en cápsulas.

10. Forma de dosificación sólida estable según la reivindicación 1, donde la forma de dosificación se prepara mediante un proceso que incluye las etapas de:

(a) mezclar una sal de maleato de un compuesto que tiene la estructura de la fórmula II y piperaquina, y uno o más excipientes intragranulares;
(b) granular la mezcla por compresión;
(c) mezclar los gránulos con uno o más excipientes extragranulares; y
(d) comprimir la mezcla en comprimidos o introducir en cápsulas.

11. Forma de dosificación sólida estable según la reivindicación 1, donde la forma de dosificación se prepara mediante un proceso que incluye las etapas de:
(a) mezclar una sal de maleato de un compuesto que tiene la estructura de la fórmula II y piperaquina, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y
(b) directamente comprimir la mezcla en pastillas o introducir en cápsulas.

12. Forma de dosificación sólida estable según la reivindicación 1, donde la forma de dosificación se prepara mediante un proceso que incluye las etapas de:

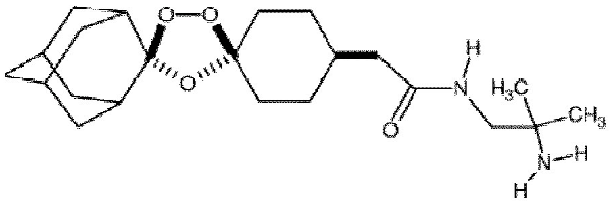
(a) mezclar una sal de maleato de un compuesto que tiene la estructura de la fórmula II y piperaquina, y uno o más excipientes intragranulares;
(b) granular en húmedo la mezcla con un fluido de granulación no acuoso;
(c) secar y reducir los gránulos a un tamaño adecuado;
(d) mezclar los gránulos con uno o más excipientes extragranulares; y
(e) comprimir en pastillas o introducir en cápsulas.

13. Forma de dosificación sólida estable según la reivindicación 1, donde la forma de dosificación se prepara mediante un proceso que incluye las etapas de:

(a) granular una mezcla de uno o más excipientes;
(b) secar los gránulos de excipientes;
(c) mezclar los gránulos de excipientes con una sal de maleato de un compuesto que tiene la estructura de la fórmula II y piperaquina; y
(d) comprimir la mezcla en pastillas o introducir en cápsulas.

14. Forma de dosificación sólida oral estable para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la malaria, la forma de dosificación estable comprende:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de maleato de un compuesto que tiene la estructura de la fórmula II



Fórmula II

(b) piperaquina
(c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,

donde no más del 5% p/p de sustancias relacionadas totales se forman durante el almacenamiento a 40 ± 2°C y 75 ± 5% humedad relativa durante un periodo de 6 meses.